



10/049874

REC'D 26 SEP 2000

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

4

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 JUIN 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE

26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30



BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

DATE DE REMISE DES PIÈCES 26 AOUT 1999	1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Hoechst Marion Roussel Madame TONNELIER Marie-José 102, Route de Noisy 93235 ROMAINVILLE CEDEX
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 9910810	
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT 75 INPI PARIS	
DATE DE DÉPÔT 26 AOUT 1999	

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle <input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande divisionnaire <input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen		demande initiale <input type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n°	
Établissement du rapport de recherche <input type="checkbox"/> différé <input checked="" type="checkbox"/> immédiat		date	
Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non			
Titre de l'invention (200 caractères maximum) Agglomérats sphériques de télithromycine, leur procédé de préparation et leur application dans la préparation de formes pharmaceutiques.			

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN 5 5 2 0 8 1 4 7 3 code APE-NAF Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination Hoechst Marion Roussel	Forme juridique Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance
Nationalité (s) FRANCAISE	Pays
Adresse (s) complète (s) 1, Terrasse Bellini 92800 PUTEAUX	FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre <input type="checkbox"/>	
4 INVENTEUR (S) — Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non — Si la réponse est non, fournir une désignation séparée	
5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES <input type="checkbox"/> requise pour la 1ère fois <input type="checkbox"/> requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission	

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE	
pays d'origine	numéro
date de dépôt	nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°	date	n°	date
8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire) Marie José TONNELIER	SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION 		

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

N° d'enregistrement national

99 10810

Cas 2524

Titre de l'invention : Agglomérats sphériques de télithromycine, leur procédé de préparation et leur application dans la préparation de formes pharmaceutiques.

Le (s) soussigné (s) Marie-José TONNELIER

désigne (nt) en tant qu'inventeur (s) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

- GODARD Jean-Yves

1A, Place des Fêtes

93340 LE RAINCY

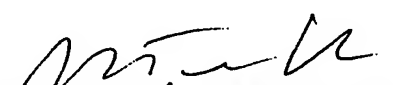
- ROGNON Valérie

5, Rue des Fougères

93470 COUBRON

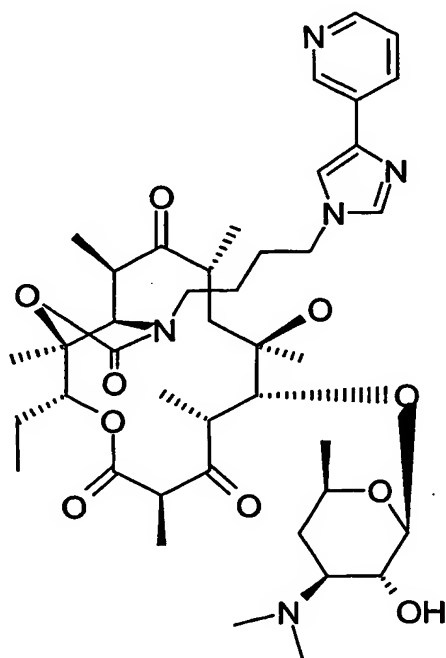
NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire Le 14 mars 2000


Marie-José TONNELIER

La présente invention a pour objet les agglomérats sphériques de télithromycine, leur procédé de préparation et leur application dans la préparation de formes pharmaceutiques.

La télithromycine ou 11,12-dideoxy-3-de((2,6-dideoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)imino))-érythromycine est un produit doué de propriétés antibiotiques de structure :



décrit et revendiqué dans le brevet européen 680967.

La voie orale est une forme d'administration privilégiée pour ce produit. Certains patients, les enfants en particulier ont des difficultés pour avaler les comprimés et les gélules et de ce fait, il est souhaitable de disposer d'autres formes d'administration par exemple des suspensions orales, prêtes à l'emploi ou préparées extemporanément au moment de l'emploi.

La télithromycine est un principe actif qui présente un mauvais goût. Il faut donc préparer des formes galéniques qui masquent le goût du produit et conservent néanmoins une bonne biodisponibilité.

Les qualités physico-chimiques de la télithromycine sont

telles qu'elles permettent la micro-encapsulation, c'est-à-dire l'enrobage du principe actif par un polymère ou un mélange de polymères.

La micro-encapsulation peut être réalisée par
5 pulvérisation d'un polymère ou par polymérisation
interfaciale ou par coacervation. Pour obtenir une bonne
micro-encapsulation, il faut disposer de particules
sphériques de principe actif, des particules qui ne soient ni
trop petites, pour éviter qu'elles ne s'agglomèrent entre
10 elles, ni trop grosses pour que la dissolution ne soit trop
lente, les particules doivent être sphériques pour que le
recouvrement du principe actif par le polymère soit correct
et pour obtenir une bonne cinétique de libération du principe
actif.

15 L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de
télithromycine.

Les agglomérats sphériques sont obtenus comme indiqué
ci-après par transformation directe des cristaux en amas de
forme sphérique.

20 A propos des agglomérats sphériques en général, on peut
se reporter à l'article de Frederica Guillaume et Anne-Marie
Guyot-Hermann Il Farmaco XLVIII 1993 pages 473 et suivantes.

Les agglomérats de l'invention permettent une bonne
micro-encapsulation et l'invention a notamment pour objet
25 l'application caractérisée en ce que l'on entoure les
agglomérats sphériques d'une couche de polymère pour obtenir
la forme galénique recherchée, par exemple des micro-
capsules.

L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de
30 télithromycine caractérisés en ce que la taille des
particules est comprise entre 30 et 400 microns.

L'invention a tout spécialement pour objet les
agglomérats sphériques de télithromycine caractérisés en ce
que la taille médiane des particules est située entre 80 et
35 150 microns et notamment les agglomérats sphériques de
télithromycine caractérisés en ce que la taille médiane des
particules est située vers 100 microns, c'est-à-dire
caractérisé en ce que la moitié des agglomérats ont une

taille inférieure à 100 microns.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'agglomérats sphériques caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de télithromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en télithromycine qui cristallise progressivement.

L'invention a notamment pour objet un procédé de préparation caractérisé en ce que l'on utilise une solution de télithromycine dans l'acétone.

10 L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation caractérisé en ce que la cristallisation a lieu dans un mélange acétone/éther isopropylique.

Dans un mode de réalisation préféré, la cristallisation est réalisée entre -5 et -15°C. La taille des agglomérats sphériques est contrôlée en ajustant la vitesse d'agitation.

L'exemple suivant illustre l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE :

20 a) Préparation de la solution acétonique

On introduit sous azote :

- | | |
|------------------------|--------|
| - télithromycine | 64 g |
| - acétone pure anhydre | 128 ml |

On agite sous une légère surpression d'azote entre 19°C et 21°C et vérifie que la dissolution est totale.

On ajoute, si nécessaire, la quantité d'eau pour obtenir un produit à 2,9 %, on ajoute :

- | | |
|---------------------|----------|
| - eau déminéralisée | 0,26 ml. |
|---------------------|----------|

b) Cristallisation

30 Dans un réacteur à double enveloppe muni d'un agitateur mécanique, d'une sonde thermométrique et d'une arrivée d'azote, on introduit sous azote :

- | | |
|------------------------|---------|
| - éther isopropylique | 640 ml |
| - acétone pure anhydre | 12,8 ml |

35 On stabilise la température entre 19° et 21°C.

On introduit 5 % en masse de la solution acétonique tout en agitant à 350 tr/min.

Puis, tout en agitant à 350 tr/min, on amorce la

cristallisation avec de la télithromycine micronisée 0,96 g
mise en suspension par sonication dans :

éther isopropylique 3,2 ml

La cristallisation se développe immédiatement après
5 amorçage.

On agite pendant 15 minutes à $20 \pm 1^\circ\text{C}$ puis refroidit la
suspension à $-10 \pm 1^\circ\text{C}$ en 30 minutes.

On introduit le reste de la solution acétonique :
solution acétonique de télithromycine 157,2 g

10 On agite encore pendant 1 h à -10°C .

c) Isolement

On essore à fond et lave par clairçage à deux reprises
avec à chaque fois :

éther isopropylique 64 ml.

15 On sèche en étuve à 40°C sous vide. On tamise sur une
grille de 500 μm .

On obtient 50,4 g d'agglomérats sphériques de
télithromycine.

Granulométrie

20 La taille des particules est déterminée par diffraction
laser à l'aide d'un granulomètre modèle HELOS SYMPATEC®.

Les résultats obtenus sont les suivants :

10 % des particules ont un diamètre < 77 microns

50 % des particules ont un diamètre < 107 microns

25 90 % des particules ont un diamètre < 166 microns.

La figure 1 représente des agglomérats obtenus en
opérant comme indiqué ci-dessus, l'échelle est

1 cm = 150 microns.

Application

30 Le produit de l'exemple a été utilisé pour préparer par
coacervation simple ou par pulvérisation directe d'un
polymère approprié des micro-capsules destinées à la
préparation de suspensions orales à préparer extemporanément.

Les suspensions préparées sont acceptées par les enfants
35 et conservent une bonne cinétique de libération.

REVENDEICATIONS

- 1) Agglomérats sphériques de télithromycine.
 - 2) Agglomérats sphériques de télithromycine selon la revendication 1, caractérisés en ce que la taille des
5 particules est comprise entre 30 et 400 microns.
 - 3) Agglomérats sphériques de télithromycine selon la revendication 2, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située entre 80 et 150 microns.
 - 4) Agglomérats sphériques de télithromycine selon l'une
10 quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située vers 100 microns.
 - 5) Procédé de préparation d'agglomérats selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de télithromycine,
15 puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en télithromycine qui cristallise progressivement.
 - 6) Procédé de préparation selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on utilise une solution de télithromycine dans l'acétone.
 - 20 7) Procédé de préparation selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce que la cristallisation a lieu dans un mélange acétone/éther isopropylique.
 - 8) Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que la
25 cristallisation est réalisée entre -5° et -15°C.
 - 9) Application des agglomérats sphériques selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'on entoure les agglomérats sphériques d'une couche de polymère pour obtenir la forme galénique recherchée.
-

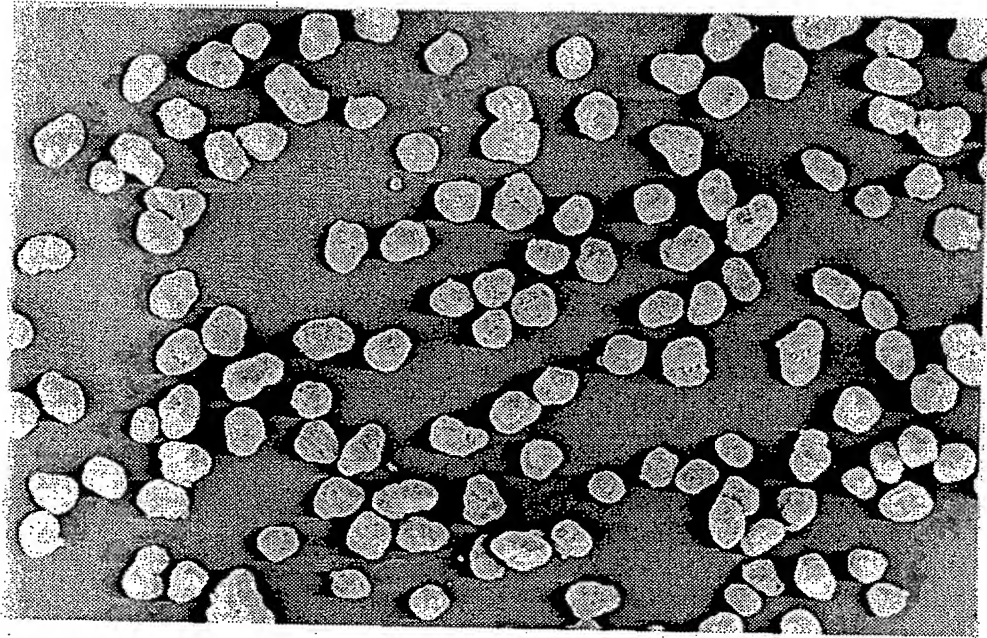


FIGURE 1